BX

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
C07D 277/30, 319/06, 417/06, 277/24, 493/04 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/03848

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Januar 1999 (28.01.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04462

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Juli 1998 (16.07.98)

(30) Prioritätsdaten:
197 31 316.7 16. Juli 1997 (16.07.97) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D–13353 Berlin (DE).

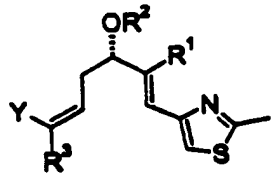
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MULZER, Johann [DE/AT]; Universitätsstrasse 10/16, A–1090 Wien (AT). MANTOULIDIS, Andreas [DE/AT]; Reithlegasse 1578, A–1190 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE

(54) Bezeichnung: THIAZOLDERIVATE, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND VERWENDUNG



(II)

(57) Abstract

The invention relates to thiazole derivatives of formula (II), in which R^1 is C_1–C_4 alkyl, R^2 is any protective group with chelating power, R^3 is hydrogen or C_1–C_4 alkyl, and Y is CO_2R^4, CHO, $CH{=}CH_2$ or CH_2R^5, in which R^4 stands for C_1–C_4 alkyl and an optionally substituted benzyl group, R^5 is halogen, hydroxy, p-toluenesulphonate and $-OSO_2B$, and B stands for C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 perfluoroalkyl. These derivatives are produced without diastereomers and are used in the production of epothilon A and epothilon B and their derivatives.

(57) Zusammenfassung

Thiazolderivate der Formel II, worin R^1 C_1–C_4–Alkyl, R^2 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe, R^3 Wasserstoff oder C_1–C_4–Alkyl, Y CO_2R^4,CHO,$CH{=}CH_2$ oder CH_2R^5, wobei R^4 für C_1–C_4–Alkyl und eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, R^5 für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat und $-OSO_2B$ und B für C_1–C_4–Alkyl oder C_1–C_4–Perfluoralkyl steht, bedeutet, lassen sich diastereomerenrein herstellen und sind geeignet für die Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

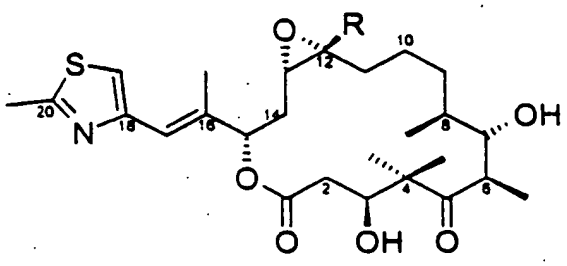
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT v röffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	R	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Thiaz Iderivate, Verfahren zur Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Thiazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilon A (R = H) und Epothilon B (R = Methyl) (Verbindung I, DE 195 42 986 A1, DE 41 38 042 C2)



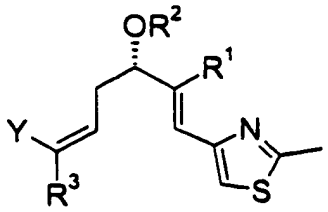
(I)

R = H, CH_3

fungizid und cytotoxisch wirken. Nach Hinweisen für eine in vitro Aktivität gegen Brust- und Darmtumorzelllinien erscheint diese Verbindungsklasse in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Die Arbeitsgruppen gehen von unterschiedlichen Bruchstücken des Makrocyclus aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthestisieren. Danishefsky et al plant die Synthese aus drei Bruchstücken C(1)-C(2) + C(3)-C(9) + C(10)-C(20). Bei dem C(10)-C(20)-Bruchstück handelt es sich um ein Thiazolderivat, das in einer 15-stufigen Synthese nicht diastereomerenrein erhalten werden konnte (JOC, 1996, 61, 7998-7999). Diastereomerenreinheit ist jedoch oft entscheidend für die Wirkung und Voraussetzung für die Herstellung eines Arzneimittels.

Es bestand daher die Aufgabe, geeignete Bruchstücke diastereomerenrein bereitzustellen, aus denen sich die makrocyclischen Verbindungen und deren Derivate synthetisieren lassen.

Es wurde nun gefunden, daß die Thiazolderivate der Formel II



(II)

worin R^1 C_1-C_4-Alkyl,

R^2 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,

R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl

Y CO_2R^4, CHO, $CH{=}CH_2$ oder CH_2R^5,

wobei

R^4 für C_1-C_4-Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe,

R^5 für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat oder $-OSO_2B$ und

B für C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Perfluoralkyl steht,

bedeutet,

sich diastereomerenrein herstellen lassen und geeignet sind für die Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

Unter C_1-C_4-Alkyl für R^1, R^3, R^4, und B sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und Tertiärbutyl zu verstehen.

Unter einer beliebigen chelatisierungsfähigen Schutzgruppe R^2 sind zum Beispiel Benzylreste wie z.B. Benzyl, p-Methoxybenzyl (PMB), Silylreste wie z.B. Trimethyl-silyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, Benzyloxymethoxymethyl, Benzoyl, Acetyl zu verstehen.

Die substituierte Benzylgruppe R^4 kann z.B. p-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl oder ein durch andere elektronenschiebende Substituenten substituierter Benzylrest sein.

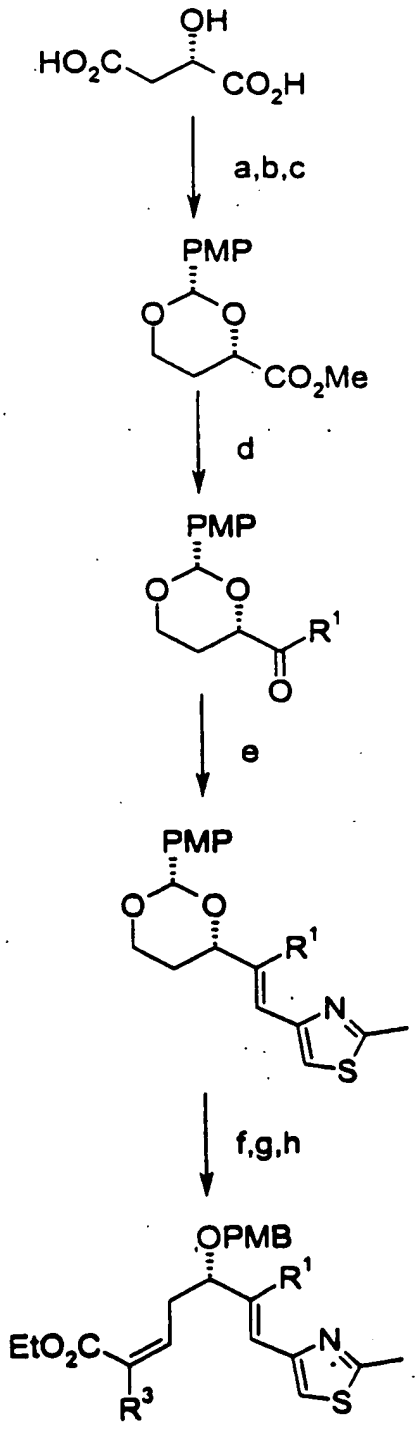
Mit Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Iod gemeint, wobei Brom und Iod bevorzugt sind.

Unter C_1-C_4-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF_3, C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9 zu verstehen.

Die Verbindungen II können nach dem in Schema I gezeigten Verfahren hergestellt werden, in dem die Synthese beispielhaft für Verbindung IIa mit R^2 = p-Methoxybenzyl, R^3 = Methyl und Y = CO_2Et dargestellt ist.

Ausgehend von der natürlich vorkommenden (S)-Äpfelsäure (III) wird die α-Hydroxysäurefunktion mit Trifluoressigsäureanhydrid/Methanol (a) in den Mono-methylester überführt. Die noch verbliebene Säurefunktion wird dann mit Diboran in Tetrahydrofuran (b) zum Alkohol reduziert. Der so erhaltene (S)-(-)-Methyl-2,4-Dihydroxyester wird mit p-Methoxybenzyldimethylacetal mit Camphersulfonsäure in Toluol unter Rückfluß (c) in das cyclische Acetal (IV) überführt. Aus dem Methylester wird durch Reaktion mit einem Äquivalent Methyllithium in 2 Stunden bei -100°C (d) das Methylketon (V) erhalten. Umsetzung mit einer C_2-, C_3- oder C_4-metallorganischen Verbindung z.B. einer Grignardverbindung unter üblichen Reaktionsbedingungen führt zu den übrigen Resten R^1. Bei der Wittigreaktion (e) wird das 2-Methyl-4-thiazolylmethyltriphenylphosphoniumbromid, das in zwei Stufen aus 1,3-Dichlorpropanon zugänglich ist, zuerst mit Natriumhexamethyldisilazid bei -78°C in Tetrahydrofuran zusammengegeben bevor das Keton dazugegeben wird. Die Reaktion führt nach 1 Stunde und Erwärmen auf -40°C zu einem E/Z-Gemisch (E/Z = 3,6 : 1). Das E-Isomer (VI) ist durch einfache Flashchromatographie abzutrennen. Regioselektive Freisetzung der terminalen Hydroxygruppe durch reduktive Öffnung des Acetals mit 4 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Methylenchlorid in 4 Stunden bei -20°C (f) ergibt ein gut trennbares Gemisch (5,6 : 1 für das gewünschte Regioisomer) der Alkohole. Nach Trennung wird der Alkohol durch Swern-Oxidation in einer Stunde unter Aufwärmen von -78°C nach O°C (g) in den entsprechenden Aldehyd überführt, der sofort zur Wadsworth-Horner-Emmons-Kondensation unter Still's Bedingungen (h) mit Ethyl-2-Diethoxyphosphinylpropionat oder dem entsprechend dem gewünschten Rest R^3 geeigneten Horner-Reagenz unter Zugabe von Kaliumhexamethyldisilazid, 18-Krone-6 bei -78°C für eine Stunde in Tetrahydrofuran umgesetzt wird. Es wird ein E/Z-Gemisch (E/Z = 6,2 : 1) der α,β-ungesättigten Ester erhalten, aus dem das Z-Isomer (IIa) in guter Ausbeute abgetrennt werden kann. Die Verwendung des Trifluorethylphosphonat-Derivates führt zu einer besseren Selektivität von 15:1.

Schema I


OH
HO2C
CO2H
Verbindung III
a,b,c
PMP
O
O
CO2Me
Verbindung IV
d
PMP
O
O
R1
O
Verbindung V
e
PMP
O
O
R1
N
S
Verbindung VI
f,g,h
OPMB
R1
EtO2C
R3
N
S
Verbindung IIa

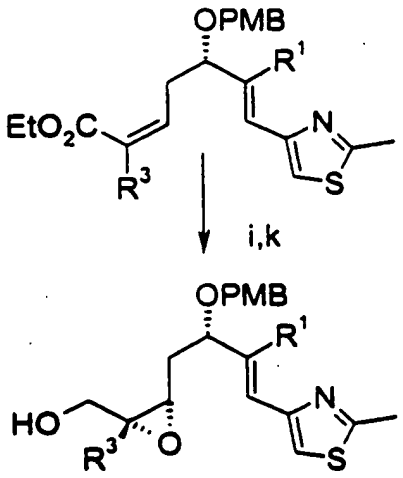
5

Die Verbindung der allgemeinen Formel IIa stellt einen zentralen Baustein für die Synthese von Epothilon-Derivaten und Epothilon selbst dar.

Die Esterfunktion in Position 11 kann in jede beliebige, für den späteren Ringschluß benötigte, Funktionalität überführt werden.

Derivatisierungen in 12-und 13-Position (Epothilon-Zählweise) sind aus der Doppelbindung möglich. So zum Beispiel die Überführung in das im Epothilon selbst vorhandene Epoxid durch Sharpless-Oxidation:

Dazu wird der Ester IIa mit 3 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -20°C (i) zum α,β-ungesättigten Alkohol reduziert und anschließend die Doppelbindung des Allylalkohols mit 4A Molekularsieb, Titantetraisopropylat, D-(-)-diisopropyltartrat, Tertiärbutylhydroperoxid in Methylenchlorid für 3 Stunden bei -30°C (k) diastereoselektiv epoxidiert.



Verbindung IIa

Verbindung VII

Auch die noch in geschützter Form vorliegende Hydroxyfunktion in 15-Position läßt Derivatisierungen an dieser Stelle zu oder ist unter literaturbekannten Bedingungen spaltbar.

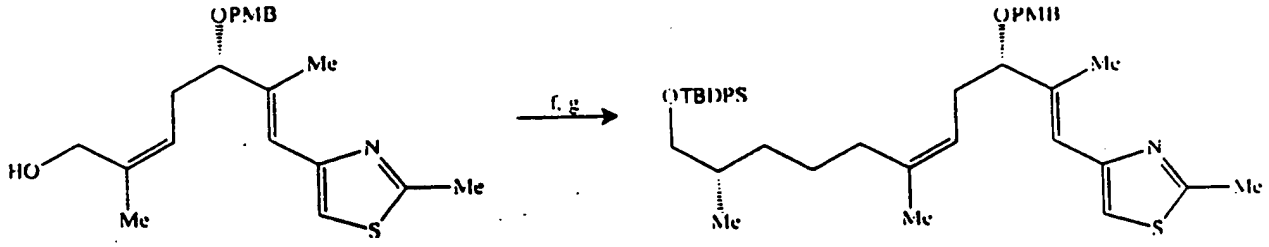
Verbindungen mit Y = CHO können durch Dibal-Reduktion von Verbindung IIa in literaturbekannter Weise erhalten werden. Nachfolgende Wittigreaktion führt zu Verbindungen mit Y = $CH{=}CH_2$.

Die Verbindungen mit Y = CH_2R^5 mit R^5 = p-Toluolsulfonat, (C_1-C_4)alkylsulfonat, oder (C_1-C_4)perfluoralkylsulfonat können aus dem Alkohol (VII) erhalten werden.

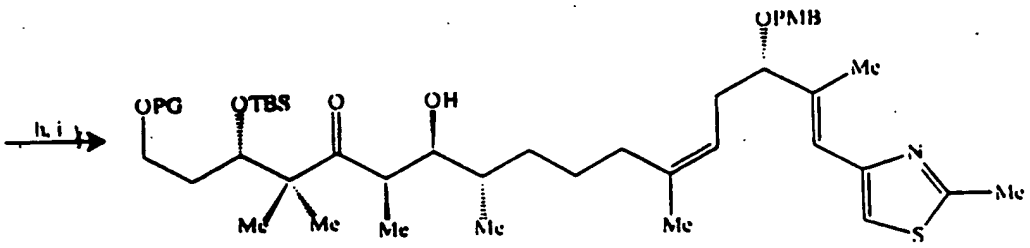
Die Verbindungen mit Y = CH_2-Halogen lassen sich aus z.B. der Verbindung mit Y = CH_2-p-Toluolsulfonat oder Y = OH in üblicher Weise erhalten.

Im Gegensatz zu dem Verfahren von Danishefsky et al werden nur 10 Stufen für die Synthese bis zur Stufe des Epoxids benötigt und das Thiazolderivat der Formel IIa kann ebenso wie auch das Epoxid diastereomerenrein erhalten werden. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß das verwendete natürliche Ausgangsmaterial und die Reaktionen der Synthese eine Herstellung größerer Mengen erlauben.

Die Weiterverarbeitung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu Epothilon A und B kann wie in der nachstehenden Reaktionssequenz angegeben erfolgen. Die Verbindung der allgemeinen Formel XI wird analog zu bekannten Verfahren durch Abspaltung der primären Schutzgruppe, Oxidation in Position 1, selektive Freisetzung der 15-Hydroxygruppe, wie sie beispielsweise von K.C. Nicolaou et al. In Nature, Vol. 387, 1997, S. 268 – 272 und J. Am. Chem. Soc.1997, 119, S. 7960 – 7973 beschrieben sind. zu Epothilon B weiterverarbeitet:



II X



XI

f) (i) Iodidbildung, (ii) Sulfonkupplung, 76,5%; **g)** Desulfonierung, 70%; **h)** Desilylierung, 98%; **i)** Aldolreaktion.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Präparative Methoden

Alle Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absoluten Lösemitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölpumpen-vakuum ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

Methylenchlorid wird über eine basische Aluminiumoxidsäule der Aktivitätsstufe I (Woelm) getrocknet. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidsäule über eine 8:1 Natrium/Kalium-Legierung refluxiert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vorgetrocknet, über eine mit basischem Aluminiumoxid beschickte Säule filtriert und anschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

Der Essigsäureethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Säulenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Chromatographische Verfahren

Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F_{254} der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd/ Eisessig/Schwefelsäure (1:100:1) als Standard-Tauchreagenz.

Die präperative Säulenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04-0,063 mm, 230-400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.

Im analytischen, wie auch im präperativen Maßstab werden die hochdruckflüssig-keitschromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modulsystemen der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/Millipore (Injek-tionssystem U6K9) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird zumeist eine Knauer-Säule (4·250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präperative HPLC eine Säule (16·250 mm, 32·250 mm bzw. 64·300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

Färbereagenzien

Färbereagenz I (F I): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

Färbereagenz II (F II): Eine 10%ige ethanolische Lösung von Molybdatophosphorsäure stellt ein weiteres Tauchreagenz zum Nachweis ungesättigter und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagenz I zeigt das Molydat-Färbereagenz, speziell auf einige Funktionalitäten ansprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

Färbereagenz III (F III): 1 mL Anisaldehyd in 100 mL Ethanol und 2 mL konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagenz dar, daß zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

Färbereagenz IV (F IV): Das Vanillin-Tauchbadreagenz ist ähnlich empfindlich, wie das Anisaldehyd-Färbereagenz und zeigt wie dieses ein nahezu breites Farbspektrum.

Färbereagenz V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, seletiv schon ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes, Tauchreagenz dar.

Färbereagenz VI (F VI): Eine 0.5%ige wässerige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Entfärbung oxidierbare Gruppen an, wobei ungesättigte. nicht aromatische Struktureinheiten spontan ohne Erwärmung reagieren.

Spektroskopische Verfahren und allgemeine Analytik

NMR-Spektroskopie

Die ^{1}H-NMR-Spektren werden mit einem AC 250, AM 270 oder AMX 500 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuterierten Lösemitteln und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erf lgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungs-konstanten), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplett), mc (zentriertes Multiplett), br (breit) und v (verdecktes Signal).

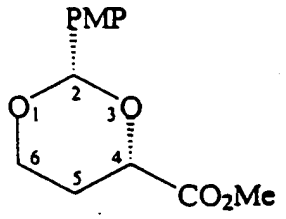
Die ^{13}C-NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit $CDCl_3$-Signal bei 77,0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

Verwendete Abkürzungen

abs.: absolut, **Ar:** Aryl/Aromat, **ber.:** berechnet, **Brine:** kalt gesättigte Kochsalzlösung, **c:** Konzentration, **COSY:** korrelierte Spektroskopie (correlated spectroscopy), **DC:** Dünnschichtchromatographie, **DDQ:** Dichloro-dicyano-Quinon, **d.e.:** diastereomeric excess, **DIBAL:** Diisobutyl-aluminiumhydrid, **DMF:** N,N'-Dimethylformamid, **DMS:** Dimethylsulfid, **DMSO:** Dimethylsulfoxid, **ds:** Diastereoselektion, **EA:** Elementar-analyse, **e.e.:** enantiomeric excess, **EE:** Essigsäureethylester, **EI:** Elektronenstoßionisation, **eq:** Äquivalent(e), **eV:** Elektronenvolt, **FG:** functional group, **gef.:** gefunden, **ges.:** gesättigt(e), **h:** Stunde(n), **Hex:** n-Hexan, **HMDS:** Hexamethyldisilazid, **HPLC:** Hochdruckflüssigkeitschromatographie (high pressure liquid chromatographie, **Hünig Base:** N-Ethyl-diisopropylamin, **HRMS:** High Resolution Massenspektrometrie, **HV:** Hochvakuum, **iPrOH:** 2-Propanol, **IR:** Infrarotspektrometrie/Infrarotspektrum, **J:** Kopplungskonstante, **LDA:** Lithiumdiisopropylamin, **Lsg.:** Lösung, **Lsm.:** Lösemittel, **Me:** Methyl, **MeLi:** Methyllithium, **min:** Minute(n), **MS:** Massenspektrometrie/Massenspektren, **NMR:** Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonanz), **NOE:** Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect), **PCC:** Pyridiniumchlorochromat, **PG:** Schutzgruppe (protection group), **Ph:** Phenyl, **ppm:** parts per million, **Rkt.:** Reaktion, **rt:** Retentionszeit, **RT:** Raumtemperatur (20-30 °C), **Std.:** Stunde(n), **TBAF:** Tetra-n-Butylammoniumfluorid, **TBDPS:** tert.-Butyldiphenyl-silyl-, **TBS:** tert.-Butyldimethyl-silyl-, **tert./t:** tertiär, **TFA:** Trifluorethansäure, **TFAA:** Trifluorethansäureanhydrid, **TFMS:** Trifluormethansulfonsäure, **THF:** Tetrahydrofuran, **TMS:** Trimethylsilyl-, **u:** $g \cdot mol^{-1}$.

Beispiel 1

(2S,4S)-2-[4-Methoxyphenyl]-1,3-dioxan-4-carbonsäuremethylester



AW-5-2 $C_{13}H_{16}O_5$
M= 252.26 g/mol
C 61.9% H 6.4% O 31.7%

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalslöwenthalkolben werden 6.7 g (50 mmol) (S)-Äpfelsäure bei 0 °C unter Argon vorgelegt. Unter Rühren werden bei 0 °C 30 ml Trifluoressigsäureanhydrid über einen Tropftrichter sehr langsam zugegeben (Druckausgleich!). Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nun wird Trifluoressigsäure und überschüssiges Anhydrid zunächst im Wasserstrahlvakuum und anschließend an der Ölpumpe entfernt und der kristalline Rückstand bei 0 °C tropfenweise mit 4.5 ml Methanol versetzt (Druckausgleich, s.o.!) und nach Entfernung des Eisbades noch ca. 12 h gerührt.

Nach Einengung und Trocknung im Vakuum wird die kristalline Verbindung von (2S)-2-Hydroxy-butan-1,4-disäure-1-monomethylester in 70 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 100 ml einer 1M Boran-THF-Komplex-Lsg. versetzt, 3 h nachgerührt und dann vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von 60 ml Methanol die Reaktion abgebrochen. Nach Einengung am Rotationsverdampfer wird das zähe Öl zur Entfernung von Trimethylborat noch mehrfach mit Methanol versetzt und im Vakuum eingedampft. (Eventuell liegt die Dihydroxyverbindung im Gemisch mit Hydroxy-butyrolacton vor; das so gereinigte Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt).

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalslöwenthalkolben wird obiges Rohprodukt in 220 ml abs. Toluol mit 12.8 mL (65 mmol) Anisaldehyddimethylacetal vorgelegt, mit 1.16 g Campfersulfonsäure versetzt und über einen mit aktiviertem 4Å Molsieb gefüllten Soxhletextraktor unter Rückfluß 5 h gerührt. Nach Abkühlung der Lösung wird über eine mit Kieselgel beschickte Fritte filtriert, nachgewaschen mit Ether, mit ges. Natriumcarbonat-Lsg. ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine 5:1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. Man erhalt 6.65 g (52.7%) des thermodynamischen Acetalproduktes als kristalline Verbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

1.85 (dtd, $J_{3a,3b}$= 13.5 Hz, $J_{3a,4a\ u.\ 2}$= 2.8 Hz, $J_{3a,4b}$= 1.5 Hz, 1H, 3a-H); 2.12 (dddd, $J_{3b,3a}$= 13.5 Hz, $J_{3b,2} \cong J_{3b,4a} \cong$ 12.0 Hz, $J_{3b,4b}$= 5.0 Hz, 1H, 3b-H); 3.76+3.77 (s, 3H+3H, OCH_3+CO_2CH_3); 3.98 (ddd, $J_{4a,3b} \cong J_{4a,4b} \cong$ 12.0 Hz, $J_{4a,3a}$= 2.5 Hz, 1H, 4a-H); 4.30 (ddd, $J_{4b,4a}$= 12.0 Hz, $J_{4b,3b}$= 5.0 Hz, $J_{4b,3a}$= 1.5 Hz, 1H, 4b-H); 4.49 (dd, $J_{2,3b}$= 12.0 Hz, $J_{2,3a}$= 2.8 Hz, 1H, 2-H); 5.47 (s, 1H, OC*H*ArO); 6.87 (dt, $J_{ArH,ArH}$= 8.5 Hz, $J_{ArH,OCHArO}$= 2.0 Hz, 2H, ArH); 7.42 (d, $J_{ArH,ArH}$= 8.5 Hz, 2H, ArH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

28.1 (C-3); 52.2 (C-6); 55.5 (C-11); 66.6 (C-4); 75.7 (C-2); 101.3 (C-5); 113.6 (C-9); 127.5 (C-8); 130.2 (C-7); 160.1 (C-10); 170.4 (C-1).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2961m; 2855m; 1730s; 1614m; 1519m; 1445m; 1375m; 1310s; 1251vs; 1207m; 1185m; 1137s; 1096s; 1070m; 1028vs; 993vs; 832s.

MS (EI, 70 eV, 30°C): m/e =

252 (98) [M^+]; 251 (100) [M^+-H]; 221 (14); 193 (86); 169 (16); 137 (88); 136 (98); 135 (98); 121 (28); 119 (34); 109 (42); 77 (53); 69 (58); 57 (25); 55 (31).

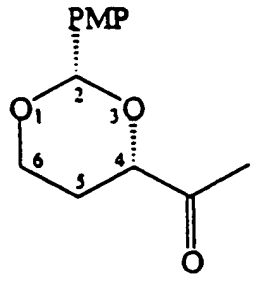
Schmp.: 78-80°C (aus Et_2O)

$C_{13}H_{16}O_5$: (M= 252.26 g·mol^{-1}) **EA:** ber.: C: 61,90 % H: 6,39 %

gef.: C: 61.67 % H: 6.43 %

Beispiel 2

(2S,4S)-(2-[4-Methoxyphenyl]-1,3-dioxan-4-yl)-ethan-1-on



AW-6-2 $C_{13}H_{16}O_4$
M= 236.26 g/m l
C 66.1% H 6.8% O 27.1%

In einem 250 ml Dreihalsrundkolben werden 2.066 g (8.19 mmol) der aus Beispiel 1 erhaltenen Verbindung in ca. 80 ml abs. THF bei -100 °C tropfenweise mit 7.17 ml einer 1.6 M MeLi-Lsg. (1.4 eq) versetzt und 1-2 h nachgerührt.

Bei vollständigem Umsatz des Eduktes, wird das Kühlbad entfernt und zügig mit ca. 100 ml ges. NH_4Cl-Lsg. gequenscht und 1 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ether verdünnt, die Phasen getrennt, die org. Phase mit Wasser, ges. $NaHCO_3$-Lsg., Wasser und Brine gewaschen und die wässerige Phase nochmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert, wobei das Produkt eventuell schon auskristallisiert (in diesem Fall kann zur Reinigung einfach mit kaltem Hexan gewaschen werden). Nach Chromatographie über eine 3:1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 1.656 g (85.6%) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ in ppm =

1.79 (dtd, $J_{2a,2b}$= 13.3 Hz, $J_{2a,1a\ u.\ 3}$= 2.9 Hz, $J_{2a,1b}$= 1.5 Hz, 1H, 2a-H); 1.90 (dddd, $J_{2b,2a}$= 13.3 Hz, $J_{2b,2\ u.\ 3}$= 11.8 Hz, $J_{2b,1b}$= 4.9 Hz, 1H, 2b-H); 2.27 (s, 3H, $COCH_3$); 3.79 (s, 3H, OCH_3); 3.96 (td, $J_{1a,1b} \cong J_{1a,2b} \cong$ 11.8 Hz, $J_{1a,2a}$= 2.5 Hz, 1H, 1a-H); 4.25(dd, $J_{3,2b}$= 11.3 Hz, $J_{3,2a}$= 3.0 Hz, 1H, 3-H); 4.29 (ddd, $J_{1b,1a}$= 11.3 Hz, $J_{1b,2b}$= 4.9 Hz, $J_{1b,2a}$= 1.0 Hz, 1H, 1b-H); 5.50 (s, 1H, OC*H*ArO); 6.89 (d, $J_{ArH,ArH}$= 8.8 Hz, 2H, ArH); 7.43 (d, $J_{ArH,ArH}$= 8.4 Hz, 2H, ArH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

25.7 (C-5); 27.2 (C-2); 55.2 (C-11); 66.7 (C-1); 81.5 (C-2); 100.9 (C-6); 113.6 (C-9); 127.3 (C-8); 130.5 (C-7); 160.1 (C-10); 208.1 (C-1).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2999m; 2969s; 2931s; 2909m; 2871s; 2832m; 1710s; 1615m; 1590m; 1520s; 1464m; 1452m; 1429s; 1399m; 1359vs; 1328w; 1310m; 1296m; 1236vs; 1220m; 1207m; 1180s; 1119s; 1100s; 1069m; 1035vs; 1018vs; 992vs; 971vs; 948m; 833vs.

MS (EI, 70 eV, 30°C): m/e =

236 (88) [M^+]; 235 (91); 221 (20); 194 (72); 193 (78); 163 (33); 153 (27); 137 (88); 136 (88); 135 (86); 121 (77); 109 (85); 100 (28); 92 (47); 84 (99); 83 (65); 77 (92); 65 (31); 63 (31); 57 (43); 55 (31); 43 (100).

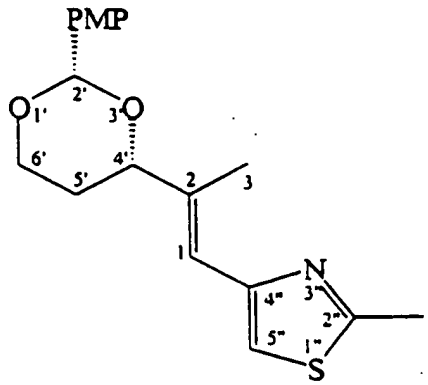
Schmp.: 74-76°C

$C_{13}H_{16}O_4$: (M= 236.26 g·mol^{-1}) **EA:** ber.: C: 66,09 % H: 6.83 %

gef.: C: 66.34 % H: 6.99 %

Beispiel 3

(2'S,4'S,1*E*)-4-[2-(4-Methoxyphenyl-1,3-dioxan-4-yl)-prop-1-enyl]-2-methylthiazol



AM-5-2 $C_{18}H_{21}NO_3S$
M= 331.42 g/mol
C 65.2% H 6.4% N 4.2% O 14.5% S 9.7%

In einem 100 mL Dreihals-Löwenthalkolben werden 1.475 g (3.25 mmol; 1.3 eq) Wittigreagenz (2-Methyl-thiazol-4-yl-methyl-triphenylphosphoniumbromid); nach erneuter Trocknung im Ölpumpenvakuum mit 5 ml abs. THF suspendiert. Nach Abkühlung der Suspension auf -78 °C, wird mit einer Lösung von 715 mg (3.9 mmol; 1.2 eq) NaHMDS, gelöst in 5 ml abs. THF, durch langsame Zugabe deprotoniert und 15 min nachgerührt.

Nochmals direkt vor der Verwendung getrocknete 590 mg (2.5 mmol) der aus Beispiel 2 erhaltenen Verbindung, gelöst in 5 ml abs. THF, werden bei -78 °C langsam zugetropft, 5 min nachgerührt, anschließend das Kühlbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach ca. 40 min wird die Reaktionslösung im Wasserbad auf 40-50 °C erwärmt und 1 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. gequenscht, die Phasen getrennt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Chromatographie über eine 6:5:1-CH_2Cl_2/Hex/EE-Kieselgelsäule werden 171 mg Z-Olefin und 614 mg E-Olefin erhalten.

Die Olefinierungsprodukte werden somit in einer Ausbeute von 94.75% im Verhältnis von 1:3.6-*Z*:*E*-Olefin erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (E-Olefin): δ in ppm =

1.67 (dtd, $J_{2a,2b}$= 13.3 Hz, $J_{2a,1a\ u.\ 3}$= 2.5 Hz, $J_{2a,1b}$= 1.5 Hz, 1H, 2a-H); 2.02 (mc, 1H, 2b-H); 2.10 (d, $J_{4,5}$= 1.0 Hz, 1H, 4-H); 2.69 (s, 3H, TAr-CH_3); 3.78 (s, 3H,

OCH_3); 4.02 (td, $J_{1a,1b} \cong J_{1a,2b} \cong$ 11.5 Hz, $J_{1a,2a}$= 2.5 Hz, 1H, 1a-H); 4.29 (ddd, $J_{1b,1a}$= 11.5 Hz, $J_{1b,2b}$= 5.0 Hz, $J_{1b,2a}$= 1.5 Hz, 1H, 1b-H); 4.34 (mc, 1H, 3-H); 5.56 (s, 1H, OC*H*ArO); 6.63 (q, $J_{5,4} \cong$ 1.0 Hz, 1H, 5-H); 6.88 (mc, 2H, Ar-H); 6.97 (s, 1H, TAr-H); 7.44 (mc, 2H, Ar-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (E-Olefin): δ in ppm =

15.1 (C-16); 19.2 (C-9); 30.2 (C-2); 55.3 (C-15); 67.1 (C-1); 81.7 (C-3); 101.1 (C-10);
113.5 (C-13); 115.7 (C-7); 118.9 (C-5); 127.5 (C-12); 131.3 (C-11); 139.1 (C-4); 152.8 (C-6); 159.9 (C-14); 164.4 (C-8).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

3105w; 3057w; 2959m; 2925m; 2850m; 1658w; 1614s; 1517s; 1463m; 1442m; 1429m; 1394m; 1371m; 1302s; 1248vs; 1215w; 1172s; 1152w; 1118s; 1096s; 1062w; 1034s; 977w; 830m.

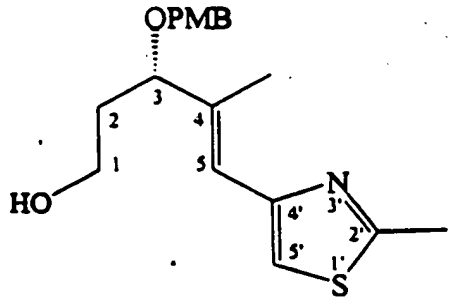
MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =

331 (41) [M^+]; 279 (35); 247 (23); 231 (21); 195 (34); 178 (24); 167 (54); 164 (52); 149 (57); 140 (43); 139 (51); 136 (92); 135 (100); 119 (96); 97 (40); 94 (44); 91 (69); 77 (36); 69 (52); 57 (44); 55 (43); 43 (50).

$C_{18}H_{21}NO_3S$:	**EA:**	ber.:	C: 65,23 %	H: 6,39 %	N: 4.22 %
(M= 331.42 g·mol^{-1})		gef.:	C: 65.37 %	H: 6.41 %	N: 4.40 %

Beispiel 4

(3S, 4*E*)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)pent-4-enol



AM-12-2 $C_{18}H_{23}NO_3S$
M= 333.44 g/mol
C 64.8% H 7.0% N 4.2% O 14.4% S 9.6%

In 30 ml abs. CH_2Cl_2 werden 662 mg (2 mmol) der aus Beispiel 3 erhaltenen Verbindung bei -20 °C tropfenweise mit 8 ml einer 1M DIBAL-Lsg. (4 eq) versetzt und ca. 5 h gerührt. Zum Reaktionsabbruch wird mit 1 ml MeOH gequenscht und anschließend langsam gesättigte NaK-Tartrat-Lsg. (30 ml) hinzugegeben. Die Lsg. wird über Nacht gerührt, wobei sich zwei klare Phasen gebildet haben. Die Phasen werden getrennt, die wässerige Phase noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NH_4Cl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wird filtriert und im Vakuum eingeengt.

Chromatographie über eine 2:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 594 mg (89.1%) Gesamtausbeute im Verhältnis 15:85 ((89 mg); (505 mg)).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ in ppm =

1.68 (dq, $J_{2a,2b}$= 14.3 Hz, $J_{2a,1's\,u.\,3}$= 4.9 Hz, 1H, 2a-H); 1.94 (mc, 1H, 2b-H); 1.99 (s, 3H, 4-H); 2.37 (br s, 1H, 1-OH); 2.66 (s, 3H, TAr-CH_3); 3.68 (br mc, 2H, 1-H); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 3.99 (dd, $J_{3,2a}$= 8.9 Hz, $J_{3,2b}$= 3.9 Hz, 1H, 3-H); 4.18+4.42 (je d, J= 11.3 Hz, 2H, OCH_2Ar); 6.48 (s, 1H, 5-H); 6.80 (mc, 2H, Ar-H); 6.93 (s, 1H, TAr-H); 7.18 (mc, 2H, Ar-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ in ppm =

13.6 (C-16); 19.2 (C-9); 36.7 (C-2); 55.2 (C-15); 61.1 (C-1); 69.9 (C-3); 84.3 (C-10); 113.9 (C-13); 115.9 (C-7); 121.1 (C-5); 129.4 (C-12); 130.2 (C-11); 139.1 (C-4); 152.6 (C-6); 159.2 (C-14); 164.7 (C-8).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

3396br; 2926m; 2856w; 2835w; 1612m; 1586w; 1514vs; 1464m; 1453m; 1442m; 1302m; 1248vs; 1181m; 1173m; 1060m; 1035s; 821m.

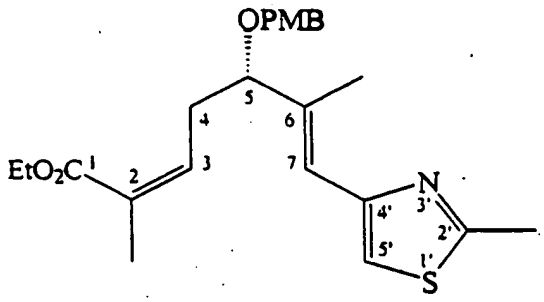
MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =

333 (9) [M^+]; 281 (14); 231 (14); 212 (40); 197 (51); 164 (30); 135 (22): 122 (40); 121 (100); 113 (31); 97 (23); 91 (39); 77 (37); 69 (38).

$C_{18}H_{23}NO_3S$:	**EA:**	ber.:	C: 64,84 %	H: 6,95 %	N: 4.20 %
(M= 333.44 g·mol^{-1})		gef.:	C: 65.08 %	H: 7.00 %	N: 4.14 %

Beispiel 5

(5S,2*Z*,6*E*)-2,6-Dimethyl-5-[(4-ethoxyphenyl)methoxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-diensäure-ethylester



AM-14-1 $C_{23}H_{29}NO_4S$
M= 415.54 g/mol
C 66.5% H 7.0% N 3.4% O 15.4% S 7.7%

In 30 ml abs. CH_2Cl_2 werden 102 µL Oxalylchlorid (1,1 eq) vorgelegt und nach Einkühlung auf -78°C unter Argon langsam mit 187 µL DMSO (2,5 eq) versetzt und 10 min nachgerührt. (Trübung)

Bei -78 °C werden 354 mg (1,062 mmol)der aus Beispiel 4 erhaltenen Verbindung, gelöst in 5 ml abs. CH_2Cl_2, langsam zugegeben und 10 min nachgerührt. Anschließend wird ca. 1 ml (>5 eq) Hünigbase zugegeben, 15 min nachgerührt und dann das Kühlbad entfernt. (Wieder klare Lsg.). Die Reaktionslösung wird mit 40 ml einer 1:1-Hex/EE-Lsg. verdünnt und mit Eiswasser gequenscht. Die Phasen werden getrennt, die wässerige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine kurze Kieselgelfritte filtriert, im Vakuum eingeengt und an der Ölpumpe getrocknet. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Aufreinigung direkt für die nachfolgende Umsetzung verwendet.

In 25 ml abs. THF werden 303,5 mg 2-Phosphonopropionsäure-triethylester (1,2 eq) und 842 mg 18-Krone-6 (3 eq) bei -78 °C vorgelegt. Bei dieser Temperatur wird durch langsame Zugabe von 239 mg KHMDS (1,15 eq), gelöst in ca. 5 ml abs. THF, deprotoniert und 10 min nachgerührt. Anschließend wird der Rohaldehyd, gelöst in ca. 10 ml abs. THF, langsam zugegeben. DC-Kontrolle nach ca. 30 min zeigte bereits vollständigen Umsatz, so dass das Kühlbad entfernt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. gequenscht wurde.

Nach Phasentrennung wird mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen, die wässerigen Phasen noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration der organischen Phasen über kurze Kieselgelfritte wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Chromatographie über ein 3:1-Hex/EE-Kieselgelvorsäule erbrachte 377 mg (85,46%) Isomerengemisch im Verhältnis

von ca. 6,2:1 . Zur Trennung der Doppelbindungsisomere emphielt sich eine Chromatographie über eine 7:1-Hex/EE-Kieselgelsäule oder eine Reinigung auf der präperativen HPLC.

(Mitlerweile wurde auch die Verwendung des Trifluorethyl-Phosphonat-Derivates untersucht, die eine Selektivität von 15:1 erbrachte).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (Z-Isomer): δ in ppm =

1.28 (t, J= 7.5 Hz, 3H, -$CO_2CH_2CH_3$); 1.88 (d, $J_{2,3}$= 1.5 Hz, 3H, 2-H); 2.04 (d, $J_{6,7}$= 1.0 Hz, 3H, 6-H); 2.73 (s, 3H, TAr-CH_3); 2.82 (mc, 2H, 4-H's); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.88 (t, $J_{5,4a\ u.\ 4b}$= 7.0 Hz, 1H, 5-H); 4.17 (q, J= 7.0 Hz, 2H, -$CO_2CH_2CH_3$); 4.24+4.49 (je d, J= 11.5 Hz, 2H, OCH_2Ar); 5.96 (tq, $J_{3,4a\ u.\ 4b}$= 6.9 Hz, $J_{3,2}$= 1.5 Hz, 1H, 3-H); 6.54 (s, 1H, 6-H); 6.87 (mc, 2H, Ar-H); 6.99 (s, 1H, TAr-H); 7.25 (mc, 2H, Ar-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

13.4 (C-20); 14.3 (C-13); 19.2 (C-11); 20.7 (C-21); 34.4 (C-4); 55.3 (C-19); 60.1 (C-12); 69.8 (C-14); 84.3 (C-5); 113.7 (C-17); 115.8 (C-9); 121.4 (C-7); 128.4 (C-2); 129.4 (C-16); 130.7 (C-15); 138.8 (C-3); 139.1 (C-6); 152.7 (C-8); 159.1 (C-18); 164.5 (C-10); 167.9 (C-1).

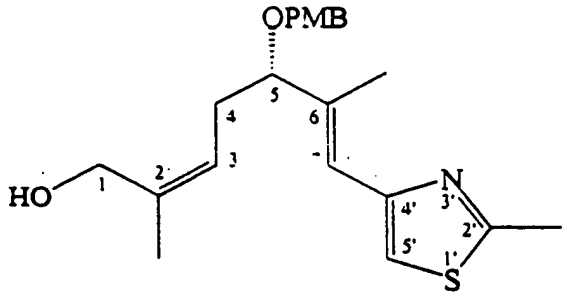
MS (EI, 70 eV, 110°C): m/e =

415 (8) [M^+]; 371 (13) [M^+-OEt]; 294 (20); 289 (40); 288 (100); 248 (26); 231 (18); 204 (18); 164 (29); 138 (30); 122 (96); 121 (92); 113 (28); 97 (61); 91 (39); 78 (50); 77 (71); 69 (40); 53 (45); 43 (37).

$C_{23}H_{29}NO_4S$:	**EA:**	ber.:	C: 66,48 %	H: 7,03 %	N: 3.37 %
(M= 415.54 g·mol^{-1})		gef.:	C: 65.91 %	H: 6.77 %	N: 3.29 %

Beispiel 6

(5S,2*Z*,6*E*)-2,6-Dimethyl-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-7-(2-methyl-thiazol-4-yl)hepta-2,6-dienol



AM-15 $C_{21}H_{27}NO_3S$
M= 373.51 g/mol
C 67.5% H 7.3% N 3.8% O 12.9% S 8.6%

In 100 ml abs. THF werden bei -20 °C 417 mg (1,0035 mmol) der aus Beispiel 5 erhaltenen Verbindung vorgelegt und dann tropfenweise mit 3 ml einer 1M-DIBAL in Heptan Lösung versetzt. Nach 3 h wurde zur Vervollständigung des Reaktionsumsatzes noch 1 ml der DIBAL-Lsg. nachgegeben und nochmals 30 min bei -20 °C nachgerührt.

Zum Reaktionsabbruch wurde mit 1 ml MeOH gequenscht und nach Verdünnung mit 50 ml Diethylether werden 100 ml halbkonz. NaK-Tartrat-Lsg. zugegeben. Nach ca. 2-3 h kräftigen Rührens bei RT werden die Phasen getrennt, die wässerige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Chromatographische Reinigung über eine 1:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 272 mg (72,56%) Vinylalkohol.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

1.79 (s, 3H, 2-H); 2.03 (d, $J_{6,7}$= 1.0 Hz, 3H, 6-H); 2.21 (mc, 1H, 4a-H); 2.47 (br. 1H, 1-OH); 2.52 (dt, $J_{4b,4a}$= 14.3 Hz, $J_{4b,3\ u.\ 5}$= 8.4 Hz, 1H, 4b-H); 2.70 (s. 3H. TAr-CH_3); 3.75 (dd, $J_{5,4a}$= 8.4 Hz, $J_{5,4b}$= 4.4 Hz, 1H, 5-H); 3.77 (s, 3H, OCH_3); 3.84+4.13 (je br d, J= 11.8 Hz, 2H, 1-H's); 4.20+4.46 (je d, J= 11.3 Hz. 2H. OCH_2Ar); 5.26 (t, $J_{3,4a\ u.\ 4b}$= 8.0 Hz, 1H. 3-H); 6.49 (s, 1H, 7-H); 6.84 (mc. 2H. Ar-H); 6.97 (s, 1H, TAr-H); 7.20 (mc, 2H, Ar-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

13.8 (C-18); 19.2 (C-11); 22.2 (C-19); 34.0 (C-4); 55.2 (C-17); 61.3 (C-1); 70.0 (C-12); 83.7 (C-5); 113.7 (C-15); 115.8 (C-9); 121.1 (C-7); 123.8 (C-3); 129.6

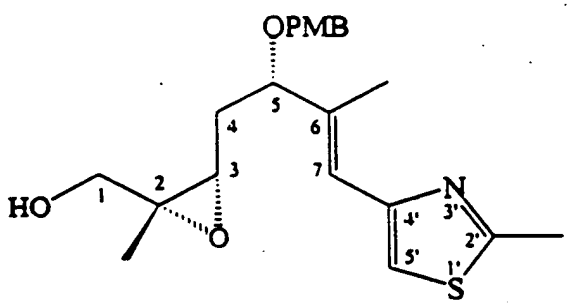
(C-14); 129.9 (C-13); 138.2 (C-2); 139.4 (C-6); 152.6 (C-8); 159.2 (C-16); 164.7 (C-10).

MS (EI, 70 eV, 50°C): m/e =

373 (9) [M^+]; 357 (8); 307 (11); 289 (27); 288 (96); 219 (19); 197 (17); 167 (39); 164 (28); 149 (33); 138 (41); 122 (100); 121 (92); 119 (34); 109 (27); 97 (52); 91 (81); 78 (39); 77 (56); 69 (36); 43 (56).

Beispiel 7

(5S,2*Z*,6*E*)-2,6-Dimethyl-2,3-epoxy-5-[(4-methoxyphenyl)-methoxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hept-6-enol



AM-16 $C_{21}H_{27}NO_4S$
M= 389.50 g/mol
C 64.8% H 7.0% N 3.6% O 16.4% S 8.2%

Zu einer Suspension von ca. 80 mg aktiviertem, zerstoßenem 3Å Molsieb in 2 ml abs. CH_2Cl_2 werden bei -15 °C 20,5 mg (0,0874 mmol) D-(–)-Diisopropyl-Tartrat und 21,7 µl (7,28 µmol) Titanisopropoxid zugegeben.

Bei -30 °C werden 199 µl einer ca. 5,5M tert.-Butylhydroperoxid-Lsg. in Nonan langsam zugetropft, 10 min nachgerührt. Anschließend wird die resultierende Reagenzlösung bei -30 °C tropfenweise mit 265 mg (0,7095 mmol) der aus Beispiel 5 erhaltenen Verbindung , gelöst in ca. 1 ml abs. CH_2Cl_2, versetzt und 3 d gerührt.

Zur Aufarbeitung der Reaktion wird zunächst mit 15 ml CH_2Cl_2 verdünnt, 1 ml Wasser zugegeben und 30 min nachgerührt. Anschließend werden 1 ml (Brine/3N NaOH=1:1) zugegeben und wiederum 30 min kräftig nachgerührt. Nach Phasentrennung, zweimaliger Extraktion der wässerigen Phase mit CH_2Cl_2, Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Filtration über eine kurze Celite-Fritte wird im Vakuum eingeengt. Chromatographie über eine 1:1-Hex/EE-Kieselgel-

säule erbrachte 235 mg (215 mg direkt und 20 mg ex ^{13}C-Daten in der Mischfraktion) (85,04%) und noch 40 mg Gemischrest .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

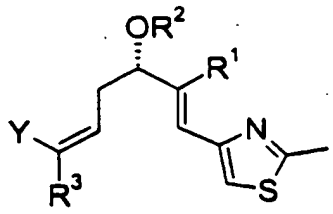
1.40 (s, 3H, 2-H); 1.76 (ddd, $^{2}J_{4a,\,4b}$= 15.3 Hz, $J_{4a,\,5}$= 10.8 Hz, $J_{4a,\,3}$= 9.9 Hz, 1H, 4a-H); 2.01 (ddd, $^{2}J_{4b,\,4a}$= 14.8 Hz, $J_{4b,\,3}$= 3.4 Hz, $J_{4b,\,5}$= 2.5 Hz, 1H, 4b-H); 2.04 (d, $^{4}J_{6,\,7}$= 1.0 Hz, 3H, 6-H); 2.71 (s, 3H, TAr-CH_3); 2.76 (dd, $J_{3,\,4a}$= 9.9 Hz, $J_{3,\,4b}$= 3.5 Hz, 1H, 3-H); 3.29 (dd, $J_{1\text{-}OH,\,1}$= 10.8 Hz, $J_{1\text{-}OH,\,1}$= 2.0 Hz, 1H, 1-OH); 3.45 (dd, $^{2}J_{1a,\,1b}$=11.8 Hz, $J_{1a,\,1\text{-}OH}$= 2.0 Hz, 1H, 1a-H); 3.61 (t br, $^{2}J_{1b,\,1a}$=11.3 Hz, 1H, 1b-H); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.99 (dd, $J_{5,\,4a}$= 10.8 Hz, $J_{5,\,4b}$= 2.5 Hz, 1H, 5-H); 4.22+4.51 (je d, ^{2}J= 11.5 Hz, 2H, OCH_2Ar); 6.49 (d, ^{4}J= 1.0 Hz, 1H, 7-H); 6.86 (mc, 2H, Ar-H); 7.00 (s, 1H, TAr-H); 7.22 (mc, 2H, Ar-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

13.4 (C-18); 19.2 (C-11); 20.4 (C-19); 33.7 (C-4); 55.2 (C-17); 60.5 (C-1); 62.1 (C-3); 64.2 (C-2); 70.0 (C-12); 81.3 (C-5); 113.9 (C-15); 116.4 (C-9); 121.7 (C-7); 129.0 (C-14); 131.1 (C-13); 138.1 (C-6); 152.3 (C-8); 159.5 (C-16); 164.9 (C-10).

Patentansprüche

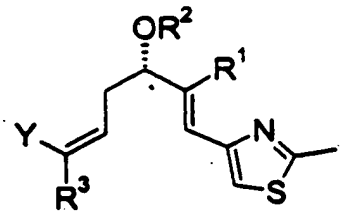
1. Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin R^1 C_1-C_4-Alkyl,
R^2 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,
R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl
Y CO_2R^4, CHO, $CH{=}CH_2$ oder CH_2R^5,
wobei
R^4 für C_1-C_4-Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe,
R^5 für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat oder $-OSO_2B$ und
B für C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Perfluoralkyl steht,
bedeutet.

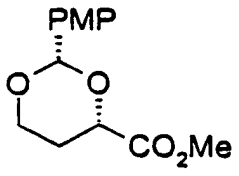
2. Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin R^1 C_1-C_4-Alkyl,
R^2 p-Methoxybenzyl
R^3 Methyl und
Y CO_2R^4
mit R^4 C_1-C_4-Alkyl
bedeutet.

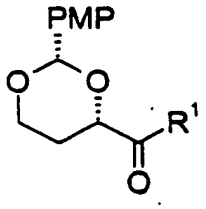
3. Verbindung der Formel IV



(IV)

worin PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

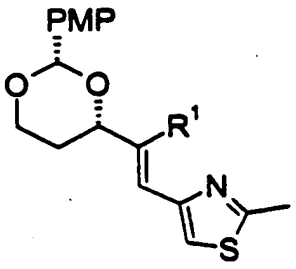
4. Verbindungen der Formel V



(V)

worin R^1 C_1-C_4-Alkyl und
PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

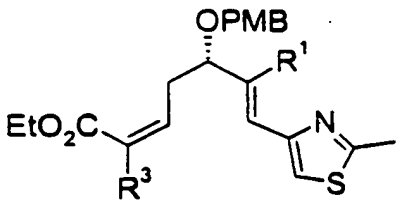
5. Verbindungen der Formel VI



(VI)

worin
R^1 C_1-C_4-Alkyl und
PMP P-Methoxyphenyl bedeutet.

6. Verbindungen der Formel IIa



(IIa)

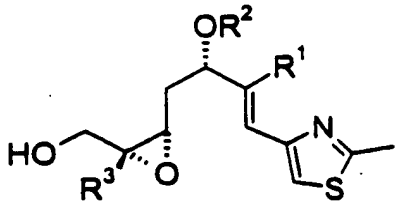
worin

R^1 C_1-C_4-Alkyl

PMB p-Methoxybenzyl bedeutet.

R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl

7. Verbindungen der Formel VII



(VII)

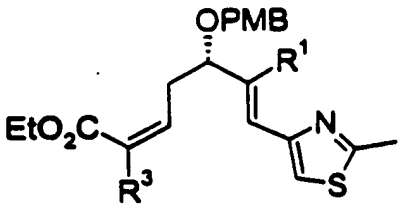
worin

R^1 C_1-C_4-Alkyl

R^2 eine chelatisierungsfähige Schutzgruppe darstellt.

R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

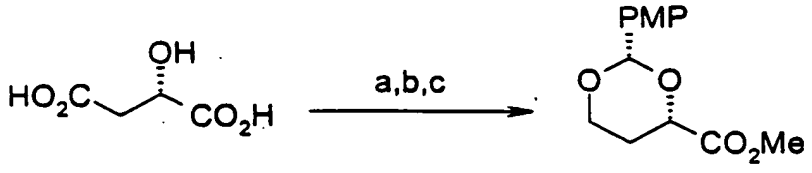
dadurch gekennzeichnet, daß

in einem Schritt 1

von (S)-Äpfelsäure (III) die α-Hydroxysäurefunktion mit Trifluoressigsäure/Methanol

(a) in den Methylester überführt wird, die noch vorhandene Säurefunktion mit Diboran

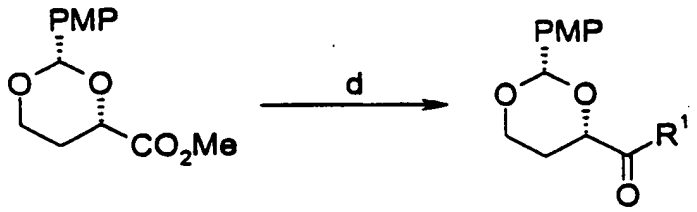
in Tetrahydrofuran (b) zum Alkohol reduziert wird und der so erhaltene (S)-(-)-Methyl-2,4-Dihydroxyester mit p-Methoxybenzyldimethylacetal (c) in das cyclische Acetal (IV) überführt wird,



Verbindung III Verbindung IV

in einem Schritt II

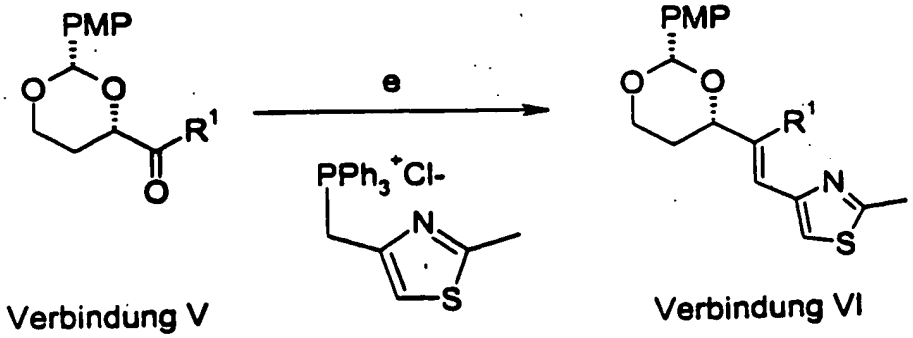
der Methylester mit einer C_1-C_4-Alkyl-metallorganischen Verbindung (d) in das entsprechende Alkylketon (V) überführt wird,



Verbindung IV Verbindung V

in einem Schritt III

das (C_1-C_4)-Alkylketon (V) in einer Wittigreaktion mit dem Thiazolylphosphoniumsalz (e) umgesetzt und das E-Isomere (VI) abgetrennt wird und

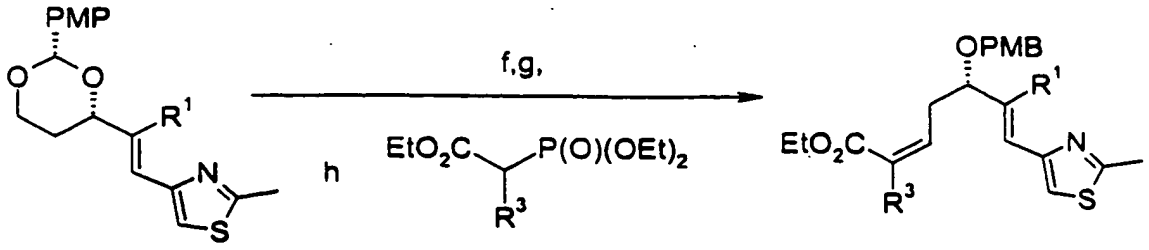


Verbindung V Verbindung VI

in einem Schritt IV

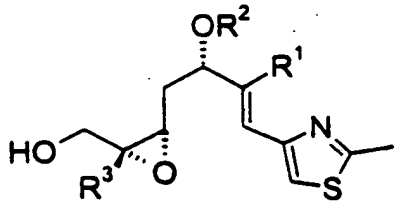
das E-Isomere (VI) durch Reaktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (f), Swern-Oxidation (g) und Wadsworth-Horner-Emmons-Kondensation (h) mit Ethyl-2-Diethoxyphosphinylpropi nat oder einem für R^3 entsprechenden Horner-Reagenz und Reinigung vom

E-Isomeren in den Z- α,β-ungesättigten Ester (IIa) überführt wird.



Verbindung VI Verbindung IIa

9. Verbindungen der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

worin R^1 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl und
R^2 p-Methoxybenzyl
R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl
bedeuten.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und/oder 9 zur Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/EP 98/04462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D277/30 C07D319/06 C07D417/06 C07D277/24 C07D493/04
//(C07D493/04,313:00,303:00)

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DONGFANG MENG ET AL: "Studies toward a synthesis of epothilone A:Use of hydropyran templates for the management of acyclic stereochemical relationships" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 61, no. 23, 1996, pages 7998-7999, XP002035361 EASTON US cited in the application see the whole document ---	1-10
A	DE 195 42 986 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 22 May 1997 cited in the application see the whole document ---	1-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 November 1998	23/11/1998

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Henry, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No
PCT/EP 98/04462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P,X	JOHANN MULZER ET AL: "Synthesis of the C(11)-C(20) segment of the cytotoxic macrolide epothilone B " TETRAHEDRON LETTERS., vol. 38, no. 44, 3 November 1997, pages 7725-7728, XP002083207 OXFORD GB see the whole document	1-10

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. ional Application No
PCT/EP 98/04462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19542986 A	22-05-1997	WO 9719086 A	29-05-1997
		EP 0873341 A	28-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int tionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/04462

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D277/30 C07D319/06 C07D417/06 C07D277/24 C07D493/04
//(C07D493/04,313:00,303:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DONGFANG MENG ET AL: "Studies toward a synthesis of epothilone A:Use of hydropyran templates for the management of acyclic stereochemical relationships" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 61, Nr. 23, 1996, Seiten 7998-7999, XP002035361 EASTON US in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	DE 195 42 986 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 22. Mai 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. November 1998	23/11/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70)-340-3016	Henry, J

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. ionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/04462

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	JOHANN MULZER ET AL: "Synthesis of the C(11)-C(20) segment of the cytotoxic macrolide epothilone B " TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 38, Nr. 44, 3. November 1997, Seiten 7725-7728, XP002083207 OXFORD GB siehe das ganze Dokument	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/04462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19542986 A	22-05-1997	WO 9719086 A	29-05-1997
		EP 0873341 A	28-10-1998

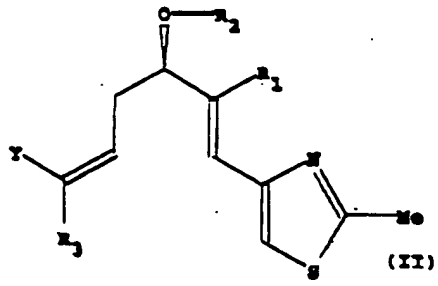
BX

99-132130/11 B03 SCHD 97.07.16
SCHERING AG *WO 9903848-A1
97.07.16 97DE-1031316 (99.01.28) C07D 277/30, 277/24, 319/06, 417/06, 493/04 (C07D 303:00, 313:00, 493/04)
New thiazolyl-alkadienol and -epoxide derivatives - used as intermediates for diastereomerically pure epothilon compounds having fungicidal and cytotoxic activity (Ger)
C99-038661 N(AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DK EE ES FI GB GE GH GM HR HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU) R(AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW)
Addnl. Data: MULZER J, MANTOULIDIS A
98.07.16 98WO-EP04462

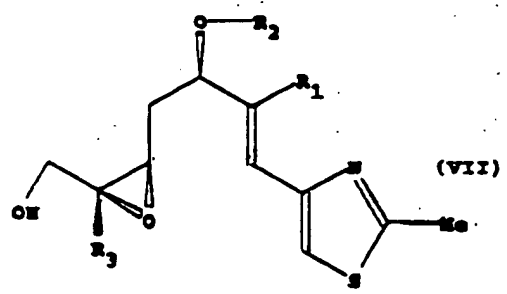
B(7-F1) .1 B0561

Protected thiazolyl-alkadienol derivatives of formula (II) and thiazolyl-epoxide compounds of formula (VII) are new.

R_1 = 1-4C alkyl;
R_2 = chelate forming protecting group;
R_3 = H or 1-4C alkyl;
Y = $COOR_4$, CHO, $CH{=}CH_2$ or CH_2R_5;
R_4 = 1-4C alkyl or optionally substituted benzyl;
R_5 = halo, OH, p-toluenesulphonate or $-OSO_2B$;
B = 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl;
in (VII) R_1 can also be H if R_2 = p-methoxybenzyl (PMB).


(XI)

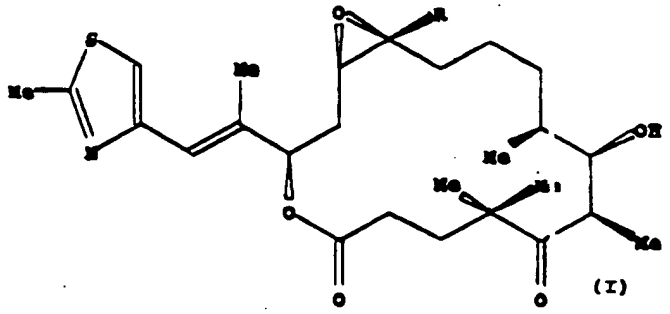
WO 9903848-A+


(VII)

1,3-Dioxan derivative intermediates of formulae (IV)-(VI) (see 'Preparation') are also new.

MORE SPECIFICALLY
R_2 = PMB;
R_3 = Me;
Y = $COOR_4$;
R_4 = 1-4C alkyl, especially Et.

USE
The use of (II) and (VII) is claimed as intermediates for epothilon A, epothilon B and their derivatives. Epothilon A of formula (I; R = H) and epothilon B of formula (I; R = Me) are macrocycli : natural products having fungicidal and cytotoxic activity, including in vitro activity against breast and stomach tumour cell lines; see DE19542986-A1 and DE4138042-C1.

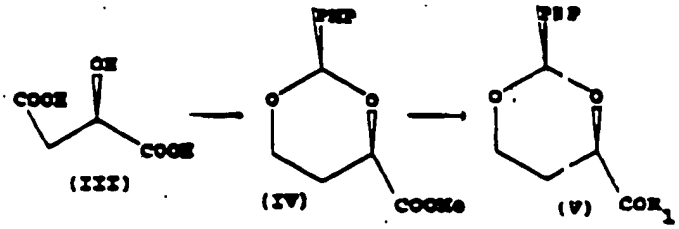

(I)

WO 9903848-A+/1

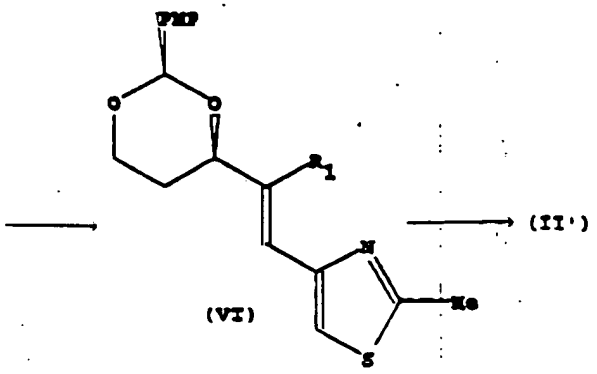
99-132130/11 B0562

ADVANTAGE
(II) and (VII) can be prepared in diastereomerically pure form and converted into diastereomerically pure (I). (I) can be prepared from naturally occurring (S)-malic acid in 10 stages via (II), whereas the prior art synthesis of (I) has 15 stages.

PREPARATION
Claimed preparation of (II; R_2 = PMB; Y = COOEt) (II') from (S)-malic acid of formula (III) involves:
(1) converting the α-hydroxyacid function into the methyl ester with trifluoroacetic acid/methanol, reducing the other acid function to the alcohol using diborane in THF and converting the obtained (S)-(-)-methyl-2,4-dihydroxy ester into the cyclic acetal of formula (IV) using PMB dimethyl acetal;
(2) converting (IV) into the corresponding alkyl ketone of formula (V) using a 1-4C alkyl organometallic compound;
(3) subjecting (V) to Wittig reaction with (2-methylthiazol-4-ylmethyl)-triphenylphosphonium chloride and separating the (E) isomer product of formula (VI); and
(4) subjecting (VI) to reaction with diisobutyl aluminium hydride (DIBAL), Swern oxidation and Wadsworth-Horner-Emmons condensation with ethyl 2-diethoxyphosphinylpropionate (or a corresponding Horner reagent for R_3) and purifying the Z-α,β-unsaturated ester (II').


(III) (IV) (V)

WO 9903848-A+/2



(II') can then be:
converted into other compounds (II) by conventional reactions (e.g. reduction with DIBAL to give Y = CHO followed by Wittig reaction to give Y = CH=CH$_2$); or
converted into the corresponding compound (VII) by reduction to the corresponding α,β-unsaturated alcohol, using 3 equivalents of DIBAL in THF at -20°C, followed by diastereo-selective epoxidation using 4 Å molecular sieve, titanium tetraisopropylate, (D)-(-)-diisopropyl tartrate and tert. butyl hydroperoxide for 3 hours at -30°C.

EXAMPLE

A mixture of 30 ml CH_2Cl_2 and 102 µl oxalyl chloride was cooled to -78°C, treated slowly under Ar with 187 µl DMSO, stirred for 10 minutes, treated slowly with a solution of 354 mg (3S,4E)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enol in 5 ml CH_2Cl_2, stirred for 10 minutes, treated with 1 ml Hünig's base and stirred for 15 minutes.

After removal of the cooling bath, the solution was diluted with hexane/ EtOAc and quenched with ice-water. The organic phase was dried, filtered and evaporated to give a crude aldehyde product.

A mixture of 25 ml THF, 303.5 mg triethyl 2-phosphonopropionate and 842 mg 18-crown-6 was cooled to -78°C, treated slowly with a solution of 239 mg potassium hexamethyl disilazide in 5 ml THF, stirred for 10 minutes, treated with a solution of the crude aldehyde in 10 ml THF and reacted until conversion was complete by TLC (ca. 30 minutes).

After removing the cooling bath, the reaction was quenched with

99-132130/11

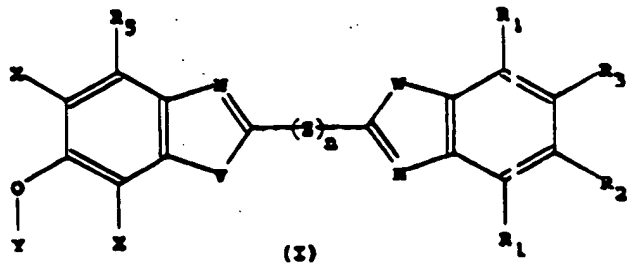
B0563

NH$_4$Cl solution. The organic phase was worked up to give, after chromatographic purification, 377 mg of ethyl (5S,2Z,6E)-2,6-dimethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-7-(2-methylthiazol-4-yl)-hepta-2,6-dienoate as an isomer mixture in ratio 6.2: 1. (DAH)
(33pp2400DwgNo.0/0)

99-132131/11 B04 D16 J04 (B02) JBLS- 97.07.21
JBL SCI INC *WO 9903849-A1
98.07.17 98US-118220(+97US-053339) *(99.01.28)* C07D 277/64, 263/62, 277/66, 417/06, C07F 9/653, 9/6541, C07H 11/04, 17/00, G01N 33/58
New dibenzazole derivatives - useful as fluorescent compounds in biological assays (Eng)
C99-038662 N(AU CA JP NZ) R(AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE)
Addnl. Data: BROWN L R, XU C
98.07.21 98WO-US15080

B(4-E1, 4-N4, 6-E1, 6-F1, 11-C7A5, 11-C7B3, 12-K4A) D(5-H9) J(4-B1) .7

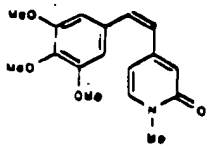
B0564



Dibenzazole compounds of formula (I) and (II) are new:

AUG. 24. 1999 11:36AM 609 252 7280 NO. 528 P. 1

Koichi; Ohsumi, Koji; Nakagawa, Ryusuke; Fukuda, Toshihiro; Nihei, Yukio; Suga, Yasuyo; Akiyama, Yukio; Tsuji, Takashi (Pharmaceutical Research Laboratories, Ajinomoto Co. Inc., Kawasaki-ku, Kawasaki, Japan 210-8681). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8(23), 3371-3374 (Eng). Elsevier Science Ltd.. A series of B-ring modified combretasta-



tin analogs were synthesized and their inhibitory activity against microtubule assembly, cytotoxic activity against Colon 26 adenocarcinoma cancer cell line were evaluated. Among these, pyridone deriv. (I) showed strong antimitotic activity and cytotoxicity, along with excellent water-soly.

130: 139196s **Synthesis of choline chloride with self-catalysis.** Song, Chengying; Zhan, Jianhong; Wang, Liucheng; Xu, Haisheng (Chemical Engineering Dep., Zhengzhou University Technology, Peop. Rep. China 450002). *Huaxue Fanying Gongcheng Yu Gongyi* 1998, 14(4), 431-435 (Ch), Zhejiangsheng Chuban Duiwai Maoyi Gongsi. Choline chloride showed good self-catalyzing behavior in its prepn. from chloroethanol and trimethylamine. Under optimal conditions the yield of choline chloride was over 99%.

130: 139199t **Synthesis and evaluation of 2-amino-6-fluoro-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purine esters as potential prodrugs of acyclovir.** Kim, Dae-Kee; Lee, Namkyu; Im, Guang-Jin; Kim, Hun-Taek; Kim, Key H. (Life Science Research Center, SK Chemicals, Kyungki, 440-745 S. Korea). *Bioorg. Med. Chem.* 1998, 6(12), 2525-2530 (Eng). Elsevier Science Ltd.. 2-Amino-6-fluoro-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purine (I) and its ester derivs. were synthesized as potential prodrugs of acyclovir, and were evaluated for their oral acyclovir bioavailability in rats and in vivo antiviral efficacy in HSV-1-infected mice. Treatment of 2-amino-6-chloro-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purine with trimethylamine in THF/DMF (4:1) followed by a reaction of the resulting trimethylammonium chloride salt with KF in DMF gave I in 78% yield. Esterification of I with an appropriate acid anhydride (Ac_2O, $(EtCO)_2O$, $(n\text{-}PrCO)_2O$, or $(i\text{-}PrCO)_2O$) in DMF in the presence of a catalytic amt. of DMAP at room temp. produced the esters in 90-98% yields. Of the prodrugs tested in rats, the isobutyrate achieved the highest mean urinary recovery of acyclovir (51%) that is 5.7-fold higher than that of acyclovir (9%) and comparable to that of valacyclovir (50%). The prodrug isobutyrate protected dose-dependently the mortality of HSV-1-infected mice, and the group treated with the isobutyrate at a dose of 400 mg/kg showed the longest mean survival day (14.6 ± 3.1 days) (mean ± S.D.)

130: 139200m **Studies on phytochemicals: futoamide from Piper longum.** Das, Biswanath; Kashinatham, A. (Organic Chemistry Division, Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, 500 007 India). *Fitoterapia* 1998, 69(6), 548 (Eng). Indena SpA. Futoamide was isolated from Piper longum.

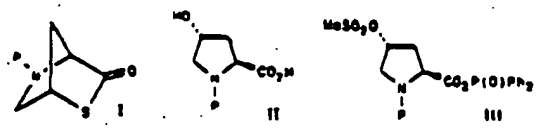
130: 139201a **Theoretical studies on the tautomeric properties of diamino-5-formamidopyrimidines.** Cysewski, Piotr (Dep. Clinical Biochem., Ludwik Rydygier Univ. Medical Sci., 85092 Bydgoszcz, Pol.). *Z. Naturforsch., A: Biosci.* 1998, 53(11/12), 1027-1036 (Eng). Verlag der Zeitschrift fuer Naturforschung. The results of theor. geometry prediction of formamidopyrimidine(fapy)-adenine and fapy-guanine tautomers are presented. Among 54 potential tautomeric structures of fapy-adenine, the most stable structure corresponds to the diamino keto isomer. The solvent effect has insignificant influence on the fapy-adenine tautomers succession. The fapy-guanine has 172 potential isomers. There are 3 most stable tautomers of this guanine deriv., which may exchange the order depending on the polarity of the environment. In vapor, the most probable is the 4-enol 6-keto diamino tautomer, while in water environment the 4,6-diketo diamino isomer is dominant. A more polar solvent stabilizes more polar fapy-guanine tautomers.

— — — —

130: 139202p **Preparation of 15-deoxyisocarbacyclins having high affinity to prostacyclin receptors.** Watanabe, Yasuyoshi; Suzuki, Masaaki; Hazato, Atsuo; Watanabe, Yumiko (Foundation for Scientific Technology Promotion, Japan) **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 05,784 [99 06,784]** (Cl. C07C59/54), 12 Jan 1999, Appl. 97/160,320, 17 Jun 1997; 8 pp. (Japan). Title compds. I (X = $CH_2RC_6H_4Me$; Y = OH; Z = H; R = C_{1-6} hydrocarbon) are prepd. by reaction of formylpentalenepentanoates II with Ph_3P:CHCHO, reaction of formylethenylpentalenepentanoates I (X = CHO; Y = OTHP; Z = Me) with Me chloroformate, reaction of methoxycarbonyloxypentalenepentanoates I (X = CH_2OCO_2Me; Y = OTHP, Z = Me) with ($PhSO_2$)$_2$CHR^aC$_6$H$_4$Me (R^a = C_{1-8} hydrocarbon), elimination of phenylpentalenepentanoic acid I (X = $CH_2C(SO_2Ph)_2R^aC_6H_4Me$; Y = OTHP; Z = Me; R^a = same as above), and hydrolysis of carbacyclins I (X = $CH_2RC_6H_4Me$; Y = OH; Z = Me; R = same as above). II was reacted with Ph_3P:CHCHO in benzene under reflux for 20 h, reacted with $CeCl_3H_2O$ and $NaBH_4$ in MeOH for 5 min, condensed with Me chloroformate in CH_2Cl_2 in the presence of DMAP for 4 h, condensed with m-($PhSO_2$)$_2$CHC$_6$H$_4$Me in the presence of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform addn. compd. and 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane in THF for 15 h, eliminated with Mg in MeOH for 3 h, and hydrolyzed with NaOH in MeOH at room temp. for 12 h to give 15-deoxy-16-m-tolyl-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin showing high affinity to prostacyclin receptors.

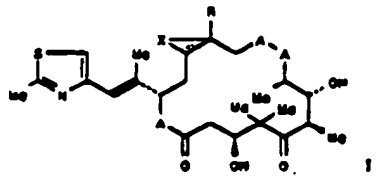
130: 139203q **Preparation of F-18 labeled prostaglandins as antitumor agents and tumor diagnostic agents.** Watanabe, Yasuyoshi; Suzuki, Kazutoshi; Harada, Takaishi; Suzuki, Masaki; Inanezato, Atsuo (Foundation for Scientific Technology Promotion, Japan) **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 05,778 [99 05,778]** (Cl. C07C405/00), 12 Jan 1999, Appl. 97/160,321, 17 Jun 1997; 4 pp. (Japan). (7E)-N-[[4-(fluoro-^{18}F)phenyl]methyl]-9-oxo-prosta-7,10-dien-1-amide (I) are prepd. by reaction of 1-[[(7E)-1,9-dioxoprosta-7,10-dien-1-yl]oxy]-2,5-Pyrrolidinedione (II) with p-[^{18}F]fluorobenzylamine. II was treated with p-[^{18}F]fluorobenzylamine in acetonitrile at room temp. for 15-20 min to give 92% I.

130: 139204r **Process for synthesizing carbapenem side chain intermediates.** Brands, Karel M. J.; Williams, John M.; Dolling, Ulf H.; Jobson, Ronald B.; Davies, Anthony J.; Cottrell, Ian F.; Cameron, Mark; Ashwood, Michael S. (Merck & Co., Inc., USA). **PCT Int. Appl. WO 99 02,531** (Cl. C07D495/08), 21 Jan 1999, GB Appl. 98/10,184, 13 May 1998; 39 pp. (Eng). A process of synthesizing a compd. of formula



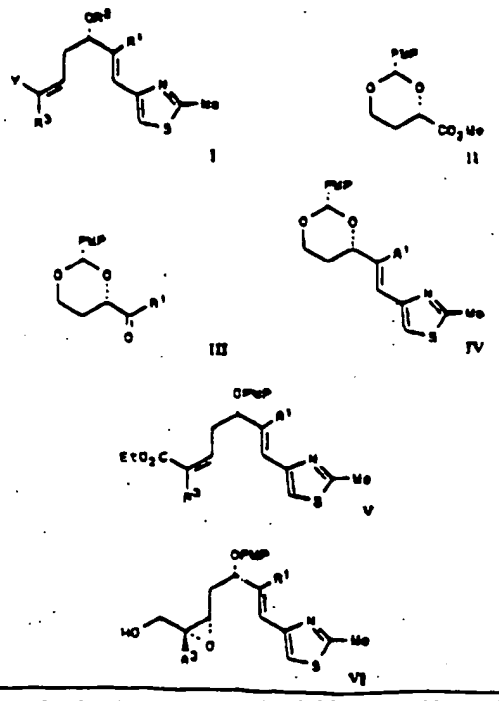
(I) (P = protecting group) is described. A compd. of formula (II) is reacted with diphenylphosphinic chloride to activate the carboxylic acid group, and then reacted with methanesulfonyl chloride to produce a compd. of formula (III). III is then reacted with a group II metal sulfide source in water to produce I.

130: 139205e **Syntheses of epothilone derivatives and intermediates for use in treatment of hyperproliferative cellular disease.** Vite, Gregory D.; Borzilleri, Robert M.; Kim, Seong-hoon; Johnson, James A. (Bristol-Myers Squibb Company, USA). **PCT Int. Appl. WO 99 02,514** (Cl. C07D313/00), 21 Jan 1999, US Appl. 67,524, 4 Dec 1997; 70 pp. (Eng). Syntheses of epothilone derivs. (I) (R = H, Me; A = CH_2, O, NH; X = H when bond double, α-epoxy when bond single) and intermediates for use in treatment of hyperproliferative cellular disease are described.

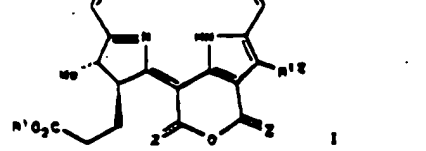


130: 139206t **Method for the production and use of thiazole derivatives.** Mulzer, Johann; Mantoulidis, Andreas (Schering Aktiengesellschaft, Germany). **PCT Int. Appl. WO 99 05,848** (Cl. C07D277/20), 28 Jan 1999, DE Appl. 19,731,316, 16 Jul 1997; 33 pp. (Ger). The invention relates to thiazole derivs. I [R^1 = C_{1-4}-alkyl; R^2 = a protective group with chelating power, e.g. $CH_2C_6H_4OMe$-4; R^3 = H, C_{1-4}-alkyl, esp. Me; Y = CO_2R^4, CHO, CH=CH_2, CH_2R^5; R^4 = C_{1-4}-alkyl, (un)-substituted benzyl group; R^5 = halogen, hydroxy, p-toluenesulfonate, OSO_2B; B = C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-perfluoroalkyl]. Intermediates II (PMP = C_6H_4OMe-4), III, IV and V in the prepn. of I are also claimed. Thus, I (R^1 = R^2 = Me, R^3 = $CH_2C_6H_4OMe$-4), was prepd. from ketone III (R^1 = Me) via Wittig reaction with [2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]methyltriphenylphosphonium bromide, regioselective and deprotection of thiazole IV (R^1 = Me), followed by oxidn. and Horner-Emmons reaction with $(EtO)_2P(O)CHMeCO_2Et$. I (R^1 = R^2 = Me, R^3 = $CH_2C_6H_4OMe$-4) was converted to advanced intermediate VI (R^1 = R^2 = Me, R^3 = $CH_2C_6H_4OMe$-4) via redn. with DIBAL-H in heptane/THF followed by stereoselective epoxidn. with Me_3CO_2H in CH_2Cl_2 contg. catalytic Ti(OCHMe$_2$)$_4$ and diisopropyl (-)-D-tartrate. These derivs. are produced without diastereomers and are used in the prodn. of epothilones A and B and their derivs.

AUG.24.1999 11:37AM 7609 252 7280 NO.528 P.2



130: 139207u Synthesis of isoimide of chlorins and bacteriochlorins and their use for diagnosis and treatment of cancer. Pandey, Ravindra K.; Kozyrev, Andrei N.; Dougherty, Thomas J. (Health Research, Inc., USA) U.S. US 5,864,035 (Cl. 540-472; C07D487/22), 26 Jan 1999, US Appl. 613,134, 6 Mar 1996; 16 pp., Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 613,134. (Eng). Chlorins and bacteriochlorins (I) [Z = O, NR14; R^{14} = (un)substituted alkyl; R^1 = amine acid, polyamine, polyether, OR13; R13= alkyl; R^6 – R^{11} =–H, OH, alkyl, alkylene, –OR16; R^{16} = H, alkyl, aryl, carbanyl contg. group, provided that: R^6 may be taken together with R^5 to form =O; R^6 may be taken together with R^7 to form =O; R^9 may be taken together with R^6 to form =O; R^{10} may be taken together with R^{11} to form =O; and R^6 and R^7 may together form a chem. bond and R^9 and R^{11} may together form a chem. bond; and R^{12} = H, alkyl; provided that if one Z = O, the other Z = NR14] were prepd. for use in photodynamic therapy of tumors. Thus, I [Z = NCH2CH2OMe; R^1 = CH_2CH_2Me; R^4 = βEt; R^5 = αH; R^6 = αMe; R^7 = βH; R9,R11 = bond; R^9 = OCMe; R^{10} = Me] (II) was prepd. from bacteriopurpurin a Pr ester by reaction with 1-hexylamine followed by reaction with 1,3-dicyclohexylcarbodiimide. II efficacy for in vivo photodynamic therapy was evaluated RIF tumor model.



I

For papers of related interest see also Section:

1 133442v Oligonucleotide analogs: an overview.

133634j Inactivation of O^6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase. 1. Novel O^6-(Hetarylmethyl)guanines Having Basic Rings in the Side Chain.

5 135356a 2-Fluoroabscisic acid analogs: Their synthesis and biological activities.

135379d Characterization of antibody models of the ryanodine receptor for use in high-throughput screening.

10 136322e Absolute stereostructures of novel cytotoxic metabolites, gymnastatins A-E, from a Gymnascella species separated from a Halichondria sponge.

11 136549w New Bioactive Flavonoids and Stilbenes in Cuban Resin Insecticide.

136558v Isolation of karwinol A from coyotillo (Karwinskia humboldtiana) fruits.

136559w Antifungal activity of Ficus racemosa leaf extract and isolation of the active compound.

136572y Enantiospecific Semisynthesis of (+)-Almuheptolide A, a Novel Natural Heptolide Inhibitor of the Mammalian Mitochondrial Respiratory Chain.

136668e Nordihydrocapsiate, a New Capsinoid from the Fruits of a Nonpungent Pepper, Capsicum annuum.

136688f Two glutaric acid derivatives from olives.

136687g Two linear acetogenins from Goniothalamus gardneri.

136690c Butanolides as a common feature of Iryanthera laticifolia and Virola surinamensis.

136693e Severibusine, a new quinotine-2,4-diene and other constituents from Severinia buxifolia.

136695h Structure elucidation of annoheptocins, two new heptahydroxylated C_{37} acetogenins by high-energy collision-induced dissociation tandem mass spectrometry.

20 138824f Professor Sir Derek Barton.

22 Physical Organic Chemistry.

23 139065w Synthesis and structure of linear and cyclic oligomers of 3-hydroxybutanoic acid with specific sequences of (R)- and (S)-configurations.

30 139487a Oxidation of aromatic monoterpenes with hydrogen peroxide catalyzed by Mn(III) porphyrin complexes.

76 147834m Thermal stability of robust unsymmetrical cofacial porphyrins with multiple diphenylamine and nitro substituents.

For patents of related interest see also Section:

33 139670p Preparation of cyclin dependent kinase inhibiting purine derivatives.

63 144161k Water soluble polymer-tacrolimus conjugated compounds and process for preparing the same.

27—HETEROCYCLIC COMPOUNDS (ONE HETERO ATOM)

This section includes the synthesis, purification, stabilization, reactions, and determination of molecular structure of cyclic compounds that contain two or more carbon atoms in a single ring and no more than one hetero atom (nitrogen, oxygen, sulfur, and the halogens), as well as spiro compounds with one hetero atom in each ring. Physical organic studies are included in Section 22. Studies on the preparation, processing, and properties of caprolactam, ethylene oxide, propylene oxide, and similar common monomers, unless a non-polymer application is explicitly stated, are included in Section 35 or 36. Industrial manufacturing and processing of compounds normally found in this section are included in Section 45.

130: 139208w Chemistry of indoles: new reactivities of indole nucleus and its synthetic application. Murakami, Yasuaki (Sch. Pharmaceutical Sciences, Toho Univ., Miyama, Funabashi, Chiba, Japan 274-8510). *Yakugaku Zasshi* 1999, 119(1), 38-60 (Japan), Pharmaceutical Society of Japan. This review summarizes the authors' studies on the development of new reactivities of the indole nucleus and on its application in synthesis with 50 refs. These studies involve the following five main subjects: (1) The Vilsmeier-Haack reaction was applied to 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole and its N-alkyl compds. The conditions and the mechanisms of the formation of three kinds of products obtained from the latter compd. were clarified, and among the three products, 1,9-dimethylcarbazole-3-aldehyde was useful for the syntheses of ellipticine and ellipticine. (2) The Fischer indole synthesis of various 2-substituted phenylhydrazones was examd. in detail and it was found that the Fischer indole synthesis of 2-sulfonyloxyphenylhydrazones served a new and convenient method for the synthesis of 7-oxygenated indoles. This reaction was applied to the synthesis of eudistomidine A. (3) The reactivities of Et indole-2-carboxylate for acylation and bromination were also studied, and the use of this compd. as a starting material for the synthesis of 4-methoxy-β-carbolines was successfully investigated. (4) Acylation of Et pyrrole-2-carboxylate was concisely studied and this reaction was applied to the syntheses of benzene ring-substituted indoles and benz[f]indoles involving cuprolaminic. (5) Two kinds of method for the debenzylation of N-benzylindoles were developed using either $AlCl_3$-benzene or Me lithium, and they are complementary with each other.

130: 139209w Recent advances in control of absolute stereochemistry in Diels-Alder cycloadditions of 2-pyrones. Posner, Gary H.; Bull, D. Scott (Department of Chemistry, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21218 USA). *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 259-271 (Eng). Transworld Research Network. This review of recent progress in controlling the abs. stereochem. of bicyclic lactone